强骨膏治疗 I 型原发性骨质疏松症的临床与实验研究

彭涛 黄芒莉 熊玮 汪岚 杨艳萍 齐昆 刘建琴 鲁毅 褚志荣

【摘要】 目的 观察强骨膏对 I 型原发性骨质疏松症 (PMO) 的疗效及对实验性去卵巢大鼠骨质疏松的影响。方法 临床选择自然绝经 5 年以上, 骨密度 (BMD) 低于同性别峰值骨量 13% 以上且不伴合并症, 未经治疗的 118 例 PMO 患者。随机分为观察组、对照组、空白对照组。观察组 78 例连服 6 个月强骨膏, 对照组 21 例连服 6 个月葡萄糖酸钙片, 空白对照组 19 例不服用任何药物。各组治疗前后检测股骨颈 BMD 和骨代谢相关指标。实验选用健康 6 月龄雌性 Wistar 大鼠 70 只, 随机分为假手术组、卵巢切除组 (模型组) 和强骨膏组, 并以葡萄糖酸钙片及龙牡壮骨冲剂作为对照物, 观察其对骨密度、生物力学, 血 E_2 、Ca 水平的影响。另选 50 只小白鼠, 以阿斯匹林作对照, 观察强骨膏对疼痛的影响。结果 临床研究表明, 强骨膏能显著缓解 PMO 患者的骨痛, 治疗前后 BMD 平均提高 5.93%, E_2 、ALP、Ca 增高, PYD 下降, 总有效率为 94.87%, 以上指标明显优于对照及空白对照组。实验研究发现各剂量组强骨膏能明显提高去卵巢大鼠的 BMD ($P < 0.05$) 及 E_2 、Ca 水平 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 中、高剂量组显著提高大鼠股骨的最大载荷、最大应力和屈服点值 (均 $P < 0.05$, 均 $P < 0.01$)。强骨膏还具有镇痛作用。结论 强骨膏治疗 PMO 疗效较好, 提示其具有临床应用与研究价值。

【关键词】 强骨膏; 骨质疏松; 去卵巢大鼠; 骨密度

Clinical and experimental study of Qianggu soft extract in treatment of type I primary osteoporosis

PENG Tao, HUANG Mangli, WANG Lan, et al. Han kou Railway Hospital, Wuhan 430010, China

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effect of Qianggu soft extract (QGE, extract of traditional Chinese medicinal herbs) in treating type I primary osteoporosis (postmenopausal osteoporosis, PMO) and its effects on experimental osteoporosis in ovariectomized rats. **Methods** 118 PMO patients with menopause duration over 5 years were divided into three groups: observed group ($n = 78$) were given QGE orally for 6 months, positive control group ($n = 21$) were given calcium gluconate orally for 6 months, and blank control group ($n = 19$) were untreated. Bone mineral density (BMD) of femoral neck and indexes of bone metabolism were determined before and after treatment. PMO rats model was built by bilateral ovariectomy. 70 six-month-old female Wistar rats were randomly divided into seven groups: sham-operated, bilaterally ovariectomized (model group) treated with QGE (three groups), and compared with calcium gluconate, with Longmu Zhuanggu granules. BMD and the indexes related to biomechanics were measured, levels of serum estradiol (E_2) and calcium were determined, and were compared between the groups. Other 50 rats were given aspirin to observe the analgesic effect as controls. **Results** QGE could markedly relieve PMO patients from osteoalgia, while the average BMD increased by 5.93% after treatment. The total effective rate was 94.87%. The indexes in the QGE-treated groups were better than those in the control groups. QGE could significantly increase BMD in postmenopausal rats, moderate and high doses of QGE increased maximum load, maximum stress and YP-load of femora, and had definite analgesic effect. **Conclusion** QGE has good effect on both PMO patients and PMO model rats, suggesting that it is worth further studying and clinical application.

【Key words】 Qianggu soft extract; Osteoporosis; Ovariectomized rats; Bone mineral density

I 型原发性骨质疏松症, 即绝经后骨质疏松症 (Postmenopausal osteoporosis, PMO) 是绝经后妇女由于

卵巢功能低下, 雌激素明显减少, 骨偶联过程失衡, 破骨细胞性骨吸收作用超过了成骨细胞性骨形成作用, 所导致的净骨量减少, 骨强度降低, 骨脆性增加的代谢性骨疾病^[1], 属中医学“骨痿”、“骨痹”范畴^[2]。目前对该病的临床治疗尚无满意安全有效

作者单位: 430010 武汉, 汉口铁路医院中医科 (彭涛、鲁毅、褚志荣); 骨密度室 (齐昆、刘建琴); 湖北省药品检验所药理研究室 (黄芒莉、熊玮); 3. 华中科技大学附属协和医院骨科 (汪岚、杨艳萍)

的方法。为了探索中药治疗 PMO 的方法,我们应用强骨膏进行了临床与实验研究,现报告如下。

临床研究

1. 诊断标准及临床资料

1) 诊断标准 根据中国老年学会骨质疏松委员会 1999 年 1 月制定“中国人原发性骨质疏松症诊断标准”^[3],在武汉地区选择自然绝经妇女作为纳入对象,其骨密度值与该地区同性别的峰值骨密度相比 (BMD%):

骨量减少 减少 13~24%

骨质疏松 减少 $\geq 25\%$

除外内分泌、肝、肾、风湿、免疫等疾病且近 3 个月未服用类固醇等药物及未进行抗骨质疏松治疗。

2) 临床资料 观察组:78 例,年龄 59~70 岁,平均(65.3 $\pm$ 3.6)岁,绝经年限为 10~19 年,平均(14.2 $\pm$ 3.0)年,对照组 21 例,年龄 56~67 岁,平均(64.5 $\pm$ 3.4)岁,绝经年限为 5~17 年,平均(13.7 $\pm$ 3.1)年;空白对照组 19 例,年龄 60~68 岁,平均(63.9 $\pm$ 3.0)岁,绝经年限 9~18 年,平均(13.1 $\pm$ 2.9)年。经检验,3 组间指标比较,差异无显著性(均 $P > 0.05$),具有可比性。

2. 方法

1) 治疗方法 观察组:根据《中医学基础》及《中医诊断学》拟定诊治标准。主症:骨痛。辨证:肝肾两虚。治则:补肾壮骨、养肝润筋。口服强骨膏(本院制剂室提供,批号:000108)。主要成份:巴戟天、菟丝子、黄芪、当归等,每毫升含生药 1.5 g,每次 20 ml,每天 3 次,连服 6 个月;对照组:口服葡萄糖酸钙片,汕头市金石制药厂生产,批号 000407,每次 500 mg,每天 3 次,连服 6 个月;空白对照组:不服用任何药物。

2) 观察指标及方法

(1) 观察指标 观察治疗前后以下指标的变化:

① 骨密度:使用美国 Norland 公司 XR-36 型动态过滤双能 X 线骨密度测量仪 (DEXA),由本院骨密度室专人负责测量股骨颈骨密度,治疗前后测量同一部位。

② 雌二醇 (E_2):采用 ELISA 法测定,试剂盒由美国 LEPR 公司提供。

③ 尿吡啶酚 (PYD):采用 ELISA 法测定,试剂盒由美国 LEPR 公司提供。

④ 其他指标:碱性磷酸酶 (ALP)、血钙 (Ca)、血

尿常规、肝功能、肾功能。

(2) 观察方法

① 主要症状骨痛采用记分法:静止痛或活动痛(腰背痛或周身痛)无法忍耐记 3 分,可忍耐记 2 分,感到疼痛记 1 分,无骨痛记 0 分。

② 骨密度等观察指标治疗前后分别进行一次测定。

3) 统计学方法 所有数据均以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,对治疗前后的数据进行配对 t 检验,率的比较用 χ^2 表示。

3. 结果

1) 疗效评定标准

显效:骨密度值较前提高 5% 及以上,生化指标改善(即 E_2 升高 $> 10\%$,或 ALP 升高 $> 15\% + PYD$ 下降 $> 15\%$),临床主症评分降低 2 或 1 分。

有效:骨密度值较前提高 2%~4%,生化指标改善(标准同上),主要症状评分降低 1 分。

无效:骨密度值较前改变 $< 2\%$ (考虑仪器的操作误差等因素)或继续下降,生化指标未改善或改善不明显(即 E_2 升高 $< 10\%$,或 ALP 升高 $< 5\%$,或 PYD 下降 $< 15\%$),主要症状评分降低 1 分或 0 分。

2) 观察结果

(1) 治疗前后 BMD 测定 结果显示治疗后治疗组骨密度值平均提高了 5.93% ($P < 0.01$),有非常显著性差异。对照组骨密度值无明显变化 ($P > 0.05$),空白对照组骨密度值下降了 2.81% ($P < 0.01$) 亦有差异,见表 1。

表 1 3 组治疗前后 BMD 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMD (%)	
		治疗前	治疗后
观察	78	56.8 $\pm$ 12.5	62.7 $\pm$ 10.8*
对照	21	56.1 $\pm$ 11.9	56.3 $\pm$ 11.2
空白	19	55.9 $\pm$ 12.6	53.6 $\pm$ 11.8*

注:与本组治疗前比较 * $P < 0.01$

(2) 治疗前后 E_2 、ALP、Ca、PYD 测定结果 结果显示治疗组治疗后碱性磷酸酶、血钙、雌二醇显著增加 ($P < 0.05$),尿吡啶酚显著下降 ($P < 0.05$);对照组碱性磷酸酶、雌二醇无显著增加,尿吡啶酚无明显下降 (P 均 > 0.05),见表 2。

(3) 治疗组骨痛改善情况观察 治疗组骨痛缓解率为 97.44%,显效率为 70.52%,对照组骨痛缓解率为 52.39%,显效率为 23.82%。两组对比,总

表2 骨代谢相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	E ₂ (ng/L)	ALP(U/L)	Ca(mmol/L)	PYD(nmol/mmol)
观察	78	疗前	16.8 ± 6.5	40.1 ± 12.3	2.09 ± 0.058	48.6 ± 19.5
		疗后	21.1 ± 5.9*	65.7 ± 12.5*	2.72 ± 0.035*	29.3 ± 13.7*
对照	21	疗前	17.0 ± 6.9	42.3 ± 12.9	2.01 ± 0.067	49.8 ± 18.9
		疗后	16.9 ± 7.1**	44.1 ± 12.1**	2.75 ± 0.049*	47.5 ± 17.8**

注:与本组治疗前比较 * P < 0.05, ** P > 0.05

有效率及显效率均差异有非常显著性,治疗组明显优于对照组(P < 0.01),见表3。

3)综合疗效分析

分析表明,治疗组显效率、总有效率分别为

74.36%、94.87%。对照组显效率、总有效率分别为14.29%、47.62%,两组对比,显效率及总有效率均有非常显著性差异(P < 0.01),见表4。

表3 骨痛改善情况表

组别	例数	显效(例)	%	有效(例)	%	无效(例)	%	总有效率(例)	%
治疗	78	55	70.52	21	26.92	2	2.56	76	97.44
对照	21	5	23.82	6	28.57	10	47.61	11	52.39

注:经 χ^2 检验, P < 0.01

表4 综合疗效分析

组别	例数	显效(例)	%	有效(例)	%	无效(例)	%	总有效率(例)	%
治疗	78	58	74.36	16	20.51	4	5.13	73	94.87
对照	21	3	14.29	7	33.33	11	52.38	10	47.62

注:经 χ^2 检验, P < 0.01

4)临床随访结果及药物毒副作用

治疗组治疗开始后骨痛逐渐缓解(评分下降),但有3例(3.95%)出现胃部不适,继续治疗一周后缓解。治疗前后查血、尿、便常规,肝功能、肾功能等均未出现异常。对照组有1例(4.76%)出现胃部不适。

实验研究

1. 材料和方法

1)材料

(1)实验对象 实验动物:70只雌性Wistar大鼠,体重270~300g(6月龄),动物合格证号:医动字第19-084;50只昆明种小鼠,雌、雄各半,体重20~22g,动物合格证号:医动字第19~082。上述动物均由湖北省医学实验动物中心提供。

(2)实验药物 受试物:强骨膏,为深褐色黏稠浸膏,由汉口铁路医院提供。批号:20010305。临用前精密量取一定量强骨膏,用0.5%CMC-Na配制成1.0g/ml、0.5g/ml、0.25g/ml、0.125g/ml备用。阳性对照物:龙牡壮骨冲剂5.0g/包,批号001053-5,武汉健民药业集团股份有限公司。葡萄糖酸钙片500mg/片,批号0010104,汕头金石制药总厂。阿司

匹林0.3g/片,批号000820,湖北民康制药厂。

2)骨质疏松的实验方法

(1)分组、造模及给药方法 70只雌性Wistar大鼠随机分为7组,每组10只,各组分笼喂养。所有动物用3%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,剂量为30mg/kg。第1组为空白对照组,进行假手术,在无菌条件下经腹腔入路取出双侧卵巢于体外放置1min后还纳,第2组为双侧卵巢切除组(模型组),以同样入路切除双侧卵巢,第1、2组均喂以动物室提供的含等量0.5%CMC-Na(10ml/kg)标准饲料;第3组为龙牡壮骨冲剂对照组,以同样方法切除双侧卵巢,喂以含龙牡壮骨冲剂(5.0g/kg)的治疗饲料;第4组为葡萄糖酸钙对照组,以同样方法切除双侧卵巢,喂以含葡萄糖酸钙(1.0g/kg)的治疗饲料;第5、6、7组分别为强骨膏高、中、低剂量组,均以同样方法切除双侧卵巢,喂以含不同剂量的强骨膏(分别10.0g/kg、5.0g/kg、2.5g/kg,均指生药)的治疗饲料。切除的卵巢均经病理学证实。所有大鼠允许随意饮用自来水。大鼠切口均无感染,按期愈合,第2组及第5组各有1只大鼠分别于手术后第3周和第6周死亡,原因不明,其余生长良好。

(2)观察项目及方法 术后饲养13周,造成骨

质疏松。从第14周开始灌胃给药,连续12周。末次给药24h后,以戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉,用XR-36型动态过滤双能X线骨密度扫描仪扫描各组大鼠的全身,分别测定股骨、脊柱及全身的骨密度;眼眶取血,分离血清,测定血钙、雌二醇;最后处死大鼠,取双后肢股骨,用岛津AGS-HIOKN骨力学测定仪作三点弯曲试验^[4],测定骨生物力学指标,包括最大载荷,最大应力,弹性模量,屈服点及能量。

3)镇痛的实验方法 取50只昆明种小鼠,随机分为5组,空白对照组0.5%CMC-Na/kg,强骨膏高剂量组10 g/kg、中剂量组5.0 g/kg、低剂量组2.5 g/kg,阳性对照组阿司匹林0.25g/kg,每天灌胃给药一次,连续给药5d,末次给药2h后,腹腔注射0.6%醋酸0.2 ml/只,观察15 min内小鼠扭体次数。

4)统计学处理 各组数据均用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用t检验作显著性分析。

2 结果

1)骨密度的观察

模型组与空白对照组比较,股骨、脊柱骨及全身骨的骨密度明显下降($P < 0.1$),表明去卵巢雌鼠的骨矿含量明显下降;龙牡壮骨冲剂组仅能增加股骨的骨密度;葡萄糖酸钙组的骨密度无明显变化;强骨膏高、中剂量组与模型组比较;显著提高了去卵巢雌鼠股骨、脊柱骨及全身骨的骨密度(P 均 < 0.05 , $P < 0.01$, $P < 0.01$),低剂量组明显提高了相应部位的骨密度($P < 0.05$),表明强骨膏能明显增加去卵巢大鼠的骨矿盐含量见表5。

表5 强骨膏对去势雌鼠骨密度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	股骨(g/cm ²)	脊柱(g/cm ²)	全身骨(g/cm ²)
模型组	-	0.139 ± 0.012	0.126 ± 0.008	0.132 ± 0.008
空白对照组	-	0.152 ± 0.005**	0.146 ± 0.006**	0.142 ± 0.005**
龙牡壮骨冲剂组	5.0	0.142 ± 0.009*	0.133 ± 0.006	0.132 ± 0.005
葡萄糖酸钙片组	1.0	0.140 ± 0.010	0.131 ± 0.010	0.131 ± 0.008
强骨膏高剂量组	10.0	0.149 ± 0.007*	0.141 ± 0.007**	0.139 ± 0.005**
强骨膏中剂量组	5.0	0.150 ± 0.008*	0.139 ± 0.007**	0.138 ± 0.004**
强骨膏低剂量组	2.5	0.149 ± 0.008*	0.138 ± 0.009*	0.136 ± 0.007*

注:与模型组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

2)股骨力学有关指标的观察

模型组与空白对照组相比,最大负荷、最大应力,屈服点明显下降($P < 0.05$),表明去卵巢大鼠股骨承受外力的能力下降;龙牡壮骨冲剂组、葡萄糖酸钙片组仅能分别增加最大负荷和最大应力,其余指

标均无明显变化;强骨膏中、高剂量组与模型组比较,最大载荷、最大应力和屈服点均有明显上升($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$),弹性模量等指标虽有增强趋势,但无显著意义,表明强骨膏能显著增强去卵巢大鼠的抗外力冲击的能力,见表6。

表6 强骨膏对去势雌鼠股骨力学的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	最大载荷(N)		最应力 × 10 ² (N/mm ²)		弹性模量 × 10 ⁵ (N/mm ²)		屈服点 (N)		能量 (J)	
		左	右	左	右	左	右	左	右	左	右
模型组		73.2	74.3	97.7	107.2	667.5	774.3	7.94	7.89	0.050	0.050
		± 5.4	± 7.7	± 7.4	± 14.5	± 220.6	± 191.3	± 0.46	± 0.42	± 0.006	± 0.007
空白对照组		84.4	87.1	116.5	124.9	754.0	875.7	9.90	9.02	0.056	0.053
		± 15.6*	± 9.1**	± 13.9*	± 17.7*	± 184.0	± 214.0	± 0.53*	± 0.43*	± 0.015	± 0.010
龙牡壮骨冲剂组	5.0	82.3	77.1	113.0	110.1	693.1	759.3	7.89	8.22	0.055	0.055
		± 12.0*	± 11.7	± 16.0*	± 15.6	± 335.8	± 144.4	± 0.49	± 0.71	± 0.12	± 0.008
葡萄糖酸钙片组	1.0	81.6	76.2	106.2	114.9	790.3	735.6	7.83	7.75	0.051	0.059
		± 10.6*	± 16.3	± 13.7	± 17.7	± 43.3	± 140.3	0.41	± 0.42	± 0.019	± 0.017
强骨膏高剂量组	10	87.8	84.8	117.8	125.4	719.5	708.2	10.17	10.83	0.052	0.048
		± 9.0**	± 7.8**	± 12.1	± 12.0*	± 93.6	± 161.7	± 0.61**	± 0.41**	± 0.014	± 0.008
强骨膏中剂量组	5	81.5	80.9	111.2	111.7	695.3	731.3	7.90	10.01	0.055	0.059
		± 6.1*	± 5.4*	± 7.3*	± 8.6*	± 163.0	± 113.6	± 0.63	± 0.53*	± 0.017	± 0.013
强骨膏低剂量组	2.5	76.0	79.1	97.6	105.4	555.0	701.5	7.92	7.67	0.057	0.060
		± 8.7	± 6.1	± 12.5	± 8.6	± 88.8	± 206.8	± 0.58	± 0.26	± 0.009	± 0.016

注:与模型组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

3) 镇痛作用的观察

强骨膏高、中、低剂量组与空白对照组比较,小鼠扭体次数明显减少(分别 $P < 0.01$, $P < 0.01$, $P < 0.05$),表明强骨膏对小鼠具有显著的镇痛作用,见表7。

4) 对血清雌二醇及钙的观察

模型组与空白对照组比较,血雌二醇及血钙水平明显下降(均 $P < 0.05$),表明模型组大鼠卵巢摘除后,雌激素水平明显降低,血钙也随之下降;龙牡壮骨冲剂组对上述指标无明显影响;葡萄糖酸钙组仅能提高血钙水平;强骨膏各组与模型组比较,显著

表7 强骨膏对小鼠镇痛的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	扭体次数
空白对照组		25.33 ± 8.69
强骨膏高剂量组	10.0	10.30 ± 5.89**
强骨膏中剂量组	5.0	14.20 ± 7.81**
强骨膏低剂量组	2.5	16.80 ± 7.77*
阿司匹林组	0.25	4.90 ± 4.33**

注:与空白组比较 * $P < 0.05$ ** $p < 0.01$

提高了血雌二醇($P < 0.05$)及血钙($P < 0.01$)水平,表明强骨膏能提高去卵巢大鼠血雌二醇血钙的水平,见表8。

表8 强骨膏对去势鼠 E_2 、 Ca^{++} 、总Ca的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	E_2 (pg/ml)	Ca^{++} (ml/L)	总Ca (ml/L)
模型组	-	9.26 ± 2.27	1.32 ± 0.04	2.75 ± 0.09
空白对照组	-	17.49 ± 10.41*	1.35 ± 0.02*	2.84 ± 0.05*
龙牡壮骨冲剂组	5.0	8.00 ± 3.28	1.36 ± 0.06	2.84 ± 0.13
葡萄糖酸钙片组	1.0	8.50 ± 5.59	1.39 ± 0.08*	2.93 ± 0.19*
强骨膏高剂量组	10.0	18.40 ± 11.26*	1.47 ± 0.04**	3.07 ± 0.09**
强骨膏中剂量组	5.0	19.42 ± 12.80*	1.44 ± 0.03**	2.99 ± 0.09**
强骨膏低剂量组	2.5	16.56 ± 9.28*	1.41 ± 0.03**	2.93 ± 0.08**

注:与模型组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

讨论

I型原发性骨质疏松症,即绝经后骨质疏松症(PMO)是一种常见的疾病。其发病机理目前不完全清楚,但肯定与雌激素在体内快速降低密切相关^[5,6]。雌激素疗效肯定^[7],但其潜在的致癌性使该类药物难以普遍推广使用^[8,9]。研究有效的中药防治PMO,是一个极具前景的领域。我们根据多年临床观察认为其病位在骨,病本在肾,病因病机责之于肾虚,发病与肾、肝、脾有关,尤其与肾关系密切。《内经》云“天癸竭、肾气虚”、“肾主骨、肝主筋”、“脾为后天之本”。临床发现多数PMO患者肾气不足,兼有肝虚、脾虚。其机制是肾藏精,肝藏血,精血互生,患者年事渐高,肾气渐虚,久则及肝;脾为后天之本,肾气虚致脏腑气机鼓动无力,则脾气渐虚,致水谷精华摄入不足,筋骨难以充养濡润,如此则骨虚筋枯。血虚血瘀也是应该考虑的因素,肾精不足,血无以化生,则致血虚;而PMO病程较长,久病入络,加之血虚致血运不畅,则血瘀而生。中药强骨膏旨在补肾强骨、养肝润筋、健脾益气,佐以补血通络,方中巴戟天等补肾精以强骨,菟丝子等养肝阴以润筋,黄芪等健脾益气以助运化,当归等补血通络以充养肾精,诸药合用,共奏防治“滑痿”、“骨痹”之功。

临床和实验研究发现强骨膏能显著提高BMD值,提高股骨的最大载荷、最大应力及屈服点值,提示其具有增强骨骼抗外力冲击的作用;降低PMO患者的PYD,提高其ALP,而PYD、ALP分别为骨吸收和骨形成的特异性指标^[10],表明强骨膏能抑制骨吸收,促进骨形成。另外强骨膏还具有镇痛作用,能较好地缓解PMO患者的骨痛。据上述,说明强骨膏具有较好的防治PMO的作用。

值得注意的是,现代药理研究表明方中巴戟天、当归等具有雌激素样的作用^[11],临床和实验研究发现强骨膏能提高血清雌二醇的水平(临床 $P < 0.01$,实验 $P < 0.05$),而雌二醇具有抑制破骨细胞活性,降低骨吸收^[12,13],同时还具有促进骨形成的作用^[14,15],说明本研究中BMD的提高可能是通过增高雌二醇的水平来实现的。

总之,本研究提示强骨膏对PMO较好的治疗作用,具有临床应用与深入研究价值。

参考文献

- 张胜利,王全平. 雌激素在I型原发性骨质疏松症发病机制中的作用的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 1999, 5(1): 86-88.
- 张纤维,韩春生. 中医对骨质疏松症的认识沿革与嬗变. 中国骨质疏松杂志, 1999, 5(1): 83-84.

(下转第364页)

- (OH)₂ vitamin D3-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. *Calcif Tissue Int*, 1996,59:466-473.
- 8 Binkley NC, Suttie JW. Vitamin K nutrition and osteoporosis. *J Nutr*, 1995, 125:1812-1821.
- 9 Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud M, et al. Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone Gla protein) in elderly women. *J Bone Min Res*, 1991, 11:1211-1215.
- 10 Liu G, Peacock M. Age-related changes in serum undercarboxylated osteocalcin and its relationships with bone density, bone quality, and hip fracture. *Calcif Tissue Int*, 1998, 62:286-289.
- 11 Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest*, 1993, 91:1769-1774.
- 12 Knapen. MHJ, Hamulyak K, Vermeer C. The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin (bone Gla protein) and urinary calcium excretion. *Ann Intern med*, 1989, 111:1001-1005.
- 13 Sokoll LJ, Sadowski. JA. Comparison of biochemical indexes for assessing vitamin K nutritional status in a healthy adult population. *Am J Clin Nutr*, 1996, 63:566-573.
- 14 Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, et al. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under- γ -carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72: 1523-1528.
- 15 Sokoll LJ, Booth SL, O'Brien ME, et al. Changes in serum osteocalcin, plasma phylloquinone, and urinary γ -carboxyglutamic acid in response to altered intake of dietary phylloquinone in human subjects. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65:779-784.
- 16 Sokoll LJ, Booth SL, Davidson KW, et al. Diurnal variation in total and undercarboxylated osteocalcin influence of increased dietary phylloquinone. *Calcif Tissue Int*, 1998, 62:447-452.
- 17 Booth. SL, Erien-Morse M, Dallal GE, et al. Response of vitamin K status to different intakes and sources of phylloquinone-rich foods: comparison of younger and older adults. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70: 368-377.
- 18 Beker LT, Ahrens RA, Fink RJ, et al. Effect of vitamin K1 supplementation on vitamin K status in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1997, 24:512-517.
- 19 Markus J, Seibel, MD. Serum undercarboxylated osteocalcin and the risk of hip fracture (Editorial). *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82:717-718.
- 20 Gundberg CM, Nieman SD, Abrams N, et al. Vitamin K status and bone health: an analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83:3258-3266.
- 21 Sokoll LJ, Erien M, Marian E. undercarboxylated osteocalcin and development of a method to determine vitamin K status. *Clin Chem*, 1995, 41:1121-1128.
- 22 Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Mine Res*, 1994, 9:1591-1595.
- 23 Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone*, 1996, 18:487-488.
- 24 Vergnaud P, Garnero P, Meunier. PJ, et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women; the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 719-924.
- 25 Takahashi M, Naitou K, Ohishi T, et al. Effect of vitamin K/or D on undercarboxylated and intact osteocalcin in osteoporotic patients with vertebral or hip fractures. *Clin Endocrinol*, 2001, 54:219-224.
- 26 Farrugia W, Melick RA. Metabolism of osteocalcin. *Calcif Tissue Int*, 1986, 39:234-238.